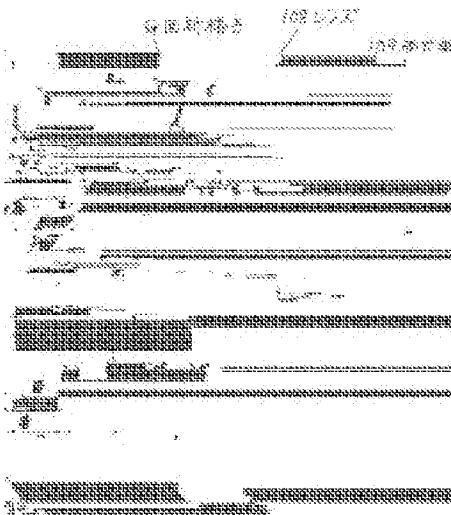


BIOCHIP READER AND ELECTROPHORETIC APPARATUS

Patent number: JP2001311690 (A)
Publication date: 2001-11-09
Inventor(s): TANAAMI TAKEO +
Applicant(s): YOKOGAWA ELECTRIC CORP +
Classification:
- **international:** C12M1/00; C12N15/09; C12Q1/68; G01N21/64; G01N27/447; G01N31/22; G01N33/483; G01N33/53; G01N33/566; G01N37/00; C12M1/00; C12N15/09; C12Q1/68; G01N21/64; G01N27/447; G01N31/22; G01N33/483; G01N33/53; G01N33/566; G01N37/00; (IPC1-7): C12M1/00; C12N15/09; C12Q1/68; G01N21/64; G01N27/447; G01N31/22; G01N33/483; G01N33/53; G01N33/566
- **europen:**
Application number: JP20000129974 20000428
Priority number(s): JP20000129974 20000428

Abstract of JP 2001311690 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To realize a biochip reader which can be miniaturized, whose accuracy can be enhanced, whose S/N ratio is improved and whose cost can be lowered, and to provide an electrophoretic apparatus in which an electrophoretic part is made compact, which can obtain a high-accuracy migration patterns, and by which may pieces of correlated information can be obtained in a short time. SOLUTION: In the biochip reader, a biochip in which a plurality of samples are arranged in a spot shape or a line array shape is irradiated with light, and pieces of image information are read out by a photodetector. The biochip reader is provided with a means by which a plurality of pieces of spectral information on the samples as objects are arranged in empty regions between sample images in images according to the samples.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-311690

(P2001-311690A)

(43)公開日 平成13年11月9日 (2001.11.9)

(51)Int.Cl.⁷
G 0 1 N 21/64

識別記号

F I
G 0 1 N 21/64

テ-マコ-ト⁸ (参考)
E 2 G 0 4 2

C 1 2 M 1/00
C 1 2 N 15/09
C 1 2 Q 1/68

C 1 2 M 1/00
C 1 2 Q 1/68
G 0 1 N 31/22

F 2 G 0 4 3
A 2 G 0 4 5
A 4 B 0 2 4
1 2 1 P 4 B 0 2 9

審査請求 未請求 請求項の数32 O.L. (全 15 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号 特願2000-129974(P2000-129974)

(71)出願人 000006507

横河電機株式会社

東京都武藏野市中町2丁目9番32号

(22)出願日 平成12年4月28日 (2000.4.28)

(72)発明者 田名網 健雄

東京都武藏野市中町2丁目9番32号 横河
電機株式会社内

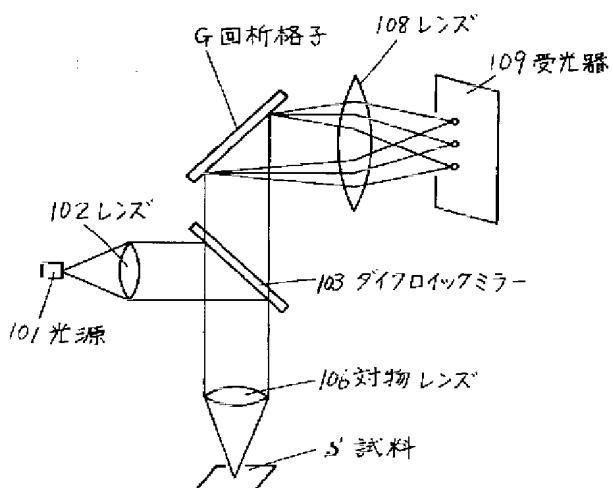
最終頁に統く

(54)【発明の名称】 バイオチップ読取装置及び電気泳動装置

(57)【要約】

【課題】 小型化、低価格化、高精度化を図るとともに、S/Nを向上させコストダウンを図るバイオチップ読取装置を実現し、更に、電気泳動部がコンパクトであり、しかも高精度な泳動パターンが得られ、相互関連した多くの情報を短時間で得ることができる電気泳動装置を提供する。

【解決手段】 本発明は、複数の試料をスポット状またはラインアレイ状に配置したバイオチップに光を照射して、受光器により前記複数の試料に応じた画像情報を読取るバイオチップ読取装置であって、前記試料に応じた画像における試料像間の空き領域に、対象となる試料の複数の分光情報を配置する手段を備えたことを特徴とする。



【特許請求の範囲】

【請求項1】複数の試料をスポット状またはラインアレイ状に配置したバイオチップに光を照射して、受光器により前記複数の試料に応じた画像情報を読取るバイオチップ読取装置であって、
前記試料に応じた画像における試料像間の空き領域に、対象となる試料の複数の分光情報を配置する手段を備えたことを特徴とするバイオチップ読取装置。

【請求項2】前記手段は、前記試料と受光器の間に、回折格子、または光学フィルタと光学的シフト手段の組み合わせ、またはフーリエ分光手段を配置した構成であることを特徴とする請求項1記載のバイオチップ読取装置。

【請求項3】前記手段は、前記試料がスポットの場合、前記受光器上に分光情報を2次元的に展開するように構成されてなることを特徴とする請求項1記載のバイオチップ読取装置。

【請求項4】前記手段は、走査型または非走査型の共焦点顕微鏡、あるいは2光子励起型顕微鏡を用いたことを特徴とする請求項1記載のバイオチップ読取装置。

【請求項5】前記分光情報の信号に対し、既知のスペクトラムを利用して回帰法によりノイズと分離する手段を有したことを特徴とする請求項1記載のバイオチップ読取装置。

【請求項6】分光対象領域を制限するための開口部が、各試料の位置と一致するかまたは各試料の一部と一致するようにしたことを特徴とする請求項1記載のバイオチップ読取装置。

【請求項7】複数の試料をスポット状またはラインアレイ状に配置したバイオチップに光を照射して、受光器により前記複数の試料に応じた画像情報を読取るバイオチップ読取装置であって、

1 画像上の前記試料または前記試料の一部の像と光学的に共役の位置にある開口部を持つ非走査型共焦点顕微鏡を読取手段としたことを特徴とするバイオチップ読取装置。

【請求項8】請求項7にあって、前記開口部の光源側に集光手段を持つ非走査型共焦点顕微鏡を読取手段としたことを特徴とするバイオチップ読取装置。

【請求項9】複数の試料をスポット状またはラインアレイ状に配置したバイオチップに光を照射して、受光器により前記複数の試料に応じた画像情報を読取るバイオチップ読取装置であって、

1 画像上の前記試料または前記試料の一部の像と光学的に共役の位置を焦点位置とする集光手段を持つ非走査型共焦点顕微鏡を読取手段としたことを特徴とするバイオチップ読取装置。

【請求項10】励起光を出力する光源と、前記励起光を反射若しくは透過させるダイクロイックミラーと、このダイクロイックミラーの反射光若しくは透過光をバイオ

チップに集光し前記バイオチップで生じた蛍光を前記ダイクロイックミラーに入射させる対物レンズと、前記蛍光を検出する光検出素子と、前記ダイクロイックミラーで透過若しくは反射した前記蛍光を前記光検出素子に集光するレンズとを備えたバイオチップ読み出し装置において、

前記バイオチップを前記励起光及び前記蛍光に対して透明基板で構成し、前記励起光を前記バイオチップの試料が配置された側とは反対側から照射することを特徴とするバイオチップ読み取り装置。

【請求項11】前記対物レンズが、
液浸型であることを特徴とする請求項10記載のバイオチップ読み取り装置。

【請求項12】前記対物レンズが、
水浸型若しくは油浸型であることを特徴とする請求項10記載のバイオチップ読み取り装置。

【請求項13】前記対物レンズが、
S I Lであることを特徴とする請求項10記載のバイオチップ読み取り装置。

【請求項14】光学系を共焦点光学系で構成したことを特徴とする請求項10記載のバイオチップ読み取り装置。

【請求項15】前記バイオチップの試料が配置された側とは反対側の表面に反射防止膜を形成したことを特徴とする請求項10記載のバイオチップ読み取り装置。

【請求項16】前記透明基板の表面に透明電極を形成したことを特徴とする請求項10記載のバイオチップ読み取り装置。

【請求項17】前記透明電極が、インジウム・スズ酸化膜であることを特徴とする請求項16記載のバイオチップ読み取り装置。

【請求項18】前記試料が、
D N Aであることを特徴とする請求項10記載のバイオチップ読み取り装置。

【請求項19】前記試料が、
R N Aであることを特徴とする請求項10記載のバイオチップ読み取り装置。

【請求項20】前記試料が、
蛋白であることを特徴とする請求項10記載のバイオチップ読み取り装置。

【請求項21】前記試料が、
糖鎖であることを特徴とする請求項10記載のバイオチップ読み取り装置。

【請求項22】請求項1-9にあって、前記バイオチップは、前記励起光及び前記蛍光に対して透明基板で構成し、前記励起光を前記バイオチップの試料が配置された側とは反対側から照射することを特徴とするバイオチップ読み取り装置。

【請求項23】蛍光色素で標識した試料を泳動部で電気泳動し、発光する蛍光パターンを読み取るように構成し

た電気泳動装置であって、多種の蛋白またはDNA等の標的物質に対してそれぞれ異なる蛍光色素を結合させた複数の試料を前記泳動部の同一レーンに流して電気泳動を行う電気泳動装置部と、前記泳動部の試料を励起光で走査し、励起光の照射により発光した前記試料の多色の蛍光パターンを透過特性の異なる複数のフィルタを介して同時に検出するように構成してなる共焦点スキャナまたは蛍光画像測定装置を具備し、複数種の泳動パターンを同時に検出できるようにしたことを特徴とする電気泳動装置。

【請求項24】蛍光色素で標識した試料を泳動部で電気泳動し、発光する蛍光パターンを読み取るように構成した電気泳動装置であって、多種の蛋白またはDNA等の標的物質を前記泳動部に流し、試料の厚さ方向に電圧、pH、密度、濃度などの物理的勾配を設けて電気泳動を行う電気泳動装置部と、前記泳動部の試料を励起光で走査し、励起光の照射により発光した前記試料の蛍光パターンを検出するように構成してなる走査型または非走査型の共焦点顕微鏡あるいは2光子励起型顕微鏡を具備し、試料の3次元位置と濃度を検出できるようにしたことを特徴とする3次元型の電気泳動装置。

【請求項25】請求項24に記載の電気泳動装置において、前記電気泳動装置部は平面方向2軸と厚み方向にそれぞれ異なる物理的勾配を設け、3軸を同時に試料分離するように構成したことを特徴とする3次元型の多色電気泳動装置。

【請求項26】請求項24に記載の電気泳動装置において、前記電気泳動装置部は試料の厚さ方向に試料とマーカを設けたことを特徴とする3次元型の電気泳動装置。

【請求項27】請求項24に記載の電気泳動装置において、前記非走査型の共焦点顕微鏡は1画像上の前記試料または前記試料の一部の像と光学的に共役の位置にある開口部を持つ非走査型共焦点顕微鏡であることを特徴とする3次元型の電気泳動装置。

【請求項28】請求項27に記載の電気泳動装置において、前記開口部の光源側に集光手段を持つ非走査型共焦点顕微鏡であることを特徴とする3次元型の電気泳動装置。

【請求項29】請求項24に記載の電気泳動装置において、1画像上の前記試料または前記試料の一部の像と光学的に共役の位置を焦点位置とする集光手段を持つ非走査型共焦点顕微鏡であることを特徴とする3次元型の電気泳動装置。

【請求項30】請求項23または24に記載の共焦点顕微鏡は、共焦点用開口部の光源側に集光手段を持つことを特徴とする電気泳動装置。

【請求項31】請求項24に記載の厚さ方向の濃度分布

は、ゲルの片面のみに高濃度溶液を接触させるかまたは遠心分離または多層の積層により厚み方向に密度差をつけることにより実現したことを特徴とする電気泳動装置。

【請求項32】請求項24記載の前記泳動部の試料を励起光で走査し、励起光の照射により発光した前記試料の蛍光パターンを検出するように構成してなる走査型または非走査型の共焦点顕微鏡あるいは2光子励起型顕微鏡は、請求項1-3記載または請求項5-9記載のバイオチップ読み取り装置であることを特徴とする電気泳動装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、DNAや蛋白質の試料に蛍光物質を標識してこれをレーザ光等で励起して蛍光を発生させ、その蛍光の波長を読取る読取装置に関し、特に小型化、低価格化、高精度化のための改善に関する。

【0002】更に、本発明は、DNAチップやプロテインチップ等のバイオチップの読み出し装置に関し、特にS/Nが向上しコストダウンが可能なバイオチップ読み出し装置に関する。

【0003】更に、本発明は、バイオ分野で使用される電気泳動装置に関し、特に電気泳動の高速化および高分解能化のための改善に関する。

【0004】

【従来の技術】従来より、DNAや蛋白質に蛍光物質を標識しレーザ光を照射してその蛍光物質を励起し、これにより発生した蛍光を読取り、DNAや蛋白質を検出し解析する技術がある。また、この場合、バイオチップ上に蛍光物質が標識されたDNAや蛋白質をアレイ状にスポットしたバイオチップが利用される。

【0005】バイオチップの読取りは次のようにして行われる。レーザ光を例えば横軸方向に振って照射しアレイ状の各スポットの蛍光物質を励起させ、発光した蛍光を例えば光ファイバーで集光し、これを光学フィルタを介して受光器で受光し、目的の波長を抽出する。このようにして1ライン(スポット列)の読取り動作が終わると、バイオチップを縦軸方向に駆動し、上記と同様の操作を行う。この操作を繰り返してバイオチップ全体を読取る。

【0006】しかしながら、このような従来の読取装置には次のような課題があった。

1)バイオチップはスポットが多く、外形寸法が大きい。アレイ数も多い。

2)蛍光の波長を光学フィルタで分離するため、多色ではスペクトラムが各色素の濃度により混合して分離し難い。

3)自己蛍光や背景光等が混合するため定量性が悪化し、精度が悪い。

4) 蛍光色に応じて光学フィルタ、受光器を切替える場合、その切替え操作に時間がかかる。

5) 光学フィルタ、受光器を切替える代わりに、これを複数個用意し同時に受光させると高速となるが、高価になるという欠点がある。

6) 走査型共焦点顕微鏡を用いると、部品点数が多いため、高価で大型であり、また測定に時間がかかる。

【0007】本発明の目的は、上記の課題を解決するもので、一挙に、小型化、低価格化、高精度化を図ることのできるバイオチップ読取装置を実現することにある。

【0008】更に、バイオチップは、例えば、DNAチップは数千から数万種類の既知のDNAの断片を基板上にアレイ状に配置したものである。このようなDNAチップに未知のDNAの断片を流した場合に同じ種類のDNA同士で結合する性質を利用して結合が生じた既知のDNAをバイオチップ読み出し装置を用いて調べることにより、未知のDNAの配列等を特定するものである。

【0009】図23はこのようなバイオチップにおけるハイブリダイゼーションの一例を示す説明図である。図23中“SB01”に示す基板上には図23中“DN01”、“DN02”、“DN03”、“DN04”、“DN05”及び“DN06”に示す6種類のDNAの断片がアレイ状に配置されDNAチップを構成している。

【0010】一方、図23中“UN01”は未知のDNAの断片であり、このDNAの断片は図23中“LM01”に示すように蛍光標識が予め付加されている。このような未知のDNAの断片を前述のDNAチップにハイブリダイズさせることにより、配列が相補的なDNA同士が結合する。

【0011】例えば、図23中“CB01”に示すように図23中“UN01”的未知のDNAの断片は図23中“DN01”に示す既知のDNAの断片と結合する。

【0012】バイオチップ読み出し装置を用いてこのようにハイブリダイズされたDNAチップに励起光を照射し、前記蛍光標識で発生する蛍光を検出することにより、既知のDNAの内でどのDNAと結合したかを識別することができる。

【0013】例えば、図23中“SI01”に示すようなDNAチップを走査した結果のイメージにおいて、図23中“CB01”が生じた部分のみが蛍光を生じるので図23中“LD01”に示す部分のみから蛍光が検出されることになる。

【0014】図24はこのような従来のバイオチップ読み出し装置の一例を示す構成ブロック図である。図24において1はレーザ光源等の励起光を出力する光源、2はダイクロイックミラー、3は対物レンズ、4は複数個のセルがアレイ状に配置されたバイオチップであるDNAチップ、5はフィルタ、6はレンズ、7は光電子増倍管(Photomultiplier Tube)等の光検出素子である。

【0015】また、図24中“CL01”、“CL0

2”及び“CL03”は試料である同一種類のDNAの断片が複数個配置されている前述のセルである。

【0016】光源1の出力光は励起光としてダイクロイックミラー2で反射され、対物レンズ3を介してDNAチップ4上のセルに集光される。例えば、図24中“CL02”に示すセルに対して励起光が照射される。

【0017】そして、励起光によりセルで生じた蛍光は対物レンズ3を介して平行光になりダイクロイックミラー2を透過し、ダイクロイックミラー2を透過した蛍光はフィルタ5を透過してレンズ6により光検出素子7に集光される。

【0018】また、DNAチップ4は図示しない駆動手段により走査される。例えば、DNAチップ4上の他のセルである図24中“CL01”及び“CL03”に示すセルに対して励起光が照射するように図24中“MV01”に示す方向に走査される。

【0019】この結果、蛍光発光したセルの位置から未知のDNAの配列を特定することができる。

【0020】しかし、未知のDNAの断片をハイブリダイズさせる液体中の混在物やその後の工程等に起因してDNAチップ4上にゴミが付着する。特に当該ゴミが有機系のゴミである場合には励起光によりセルよりも強い蛍光発光を生じてしまうため、この蛍光発光がノイズとなってS/Nが悪化してしまうと言った問題点があった。

【0021】例えば、図25は図24中“CL02”に示すセルの部分を拡大表示した説明図であり、3、4及び“CL02”は図24と同一符号を付してある。図25中“DS01”及び“DS02”に示すようなゴミが付着している場合には図25中“CL02”に示すセルからの蛍光の他に励起光により図25中“LL01”に示すような蛍光が生じてS/Nを悪化させてしまう。

【0022】このため、従来ではバイオチップ読み出し装置に共焦点光学系を用いてセル部分で生じた蛍光のみを検出してゴミで生じる蛍光を除去したり、DNAチップを遮蔽構造とすることによりゴミの付着を防止しているがコストアップとなるのみならず、S/Nの改善が十分ではないと言った問題点があった。

【0023】従って本発明が解決しようとする課題は、S/Nが向上しコストダウンが可能なバイオチップ読み出し装置を実現することにある。

【0024】更にまた、従来より、電気泳動法は、安価で簡単な装置を使って遺伝子構造解析やアミノ酸などの蛋白質の構造分析を行うことができる方法としてよく知られ、バイオ分野で多用されている。

【0025】電気泳動法には、ポリアクリルアミドを使ったディスク電気泳動法をはじめとして、SDS(ドデシル硫酸ナトリウム)ポリアクリルアミドゲル電気泳動法、等電点電気泳動法、核酸のゲル電気泳動法、他分子との相互作用の影響を利用した電気泳動法、2次元電気

泳動法、キャピラリー電気泳動法などがある。

【0026】図26は従来の泳動計測装置の一例を示す構成図であり、この泳動計測装置は大別して電気泳動装置部10と信号処理装置部20から構成されている。

【0027】電気泳動装置部10は、電気泳動を行う泳動部11と、泳動部11に電圧を印加するための第1電極12および第2電極13と、泳動部11および各電極12、13を保持する支持板14と、前記電極に電圧を加える電気泳動用電源装置15と、蛍光物質を励起するための光を発生する光源16と、光源16からの光を導く光ファイバ17と、蛍光物質から発生した蛍光を集光し、光学フィルタにより特定波長の光を選択的に通した後、これを電気信号に変換する光検出器18から構成されている。

【0028】信号処理装置部20では、光検出器18からの電気信号を受けて、適宜の処理、例えば、デジタルデータへのデータ変換、加算平均処理等の前処理などを施すことができるようになっている。この信号処理装置部20の出力は図示しないデータ処理装置に送られ、解析処理により試料の分析が行われる。

【0029】このような装置において、泳動部11にゲルを注入し、このゲルの上部から蛍光物質で標識したDNA断片の試料を注入し、続いて電源装置15により第1電極12および第2電極13に電圧を印加すると、電気泳動が始まる。試料の各レーンには試料に含まれる分子が分子量ごとに集まり、それぞれバンドを作る。分子量の軽い分子ほど泳動速度が速いため同一時間内に泳動される距離は大きい。

【0030】これらのバンドの検出は、光源16からの光（例えば、レーザ光）でゲルを照射してゲル中でバンドに集まっている標識の蛍光物質に蛍光を発生させ、この蛍光を光検出器18で検出する。

【0031】すなわち、レーザ光が照射されると、図27に示すように光路L1上に存在するゲルの蛍光物質が励起されて、蛍光を発する。この蛍光を、レーンごとに所定の検出位置で電気泳動方向に時間の経過と共に検出する。これにより、各レーンのバンドB2が光路L1上の位置を通過する時に蛍光が検出されることになり、1つのレーンにおける蛍光強度のパターン信号が得られる。

【0032】図示しないデータ処理装置は、このパターン信号から、例えば、DNAの各塩基配列を解析することができる。

【0033】しかしながら、このような従来の電気泳動装置では、次のような課題があった。

①測定に時間がかかる。

②分離能が十分ではない。多種の分離には多数のレーンが必要である。2次元が限界であるため3次元以上の相互関連情報は得られない。

③設置面積が大きい。泳動部の面積は、例えば、50c

m×50cm、あるいは5cm×5cm等といずれも大きい。

④特に2次元は位置の再現性が悪い。別レーンにマーカを入れてこれを参照すればよいが、マーカを入れると面積が増大する。

【0034】本発明の目的は、上記の課題を解決するもので、泳動部がコンパクトであり、しかも高精度な泳動パターンが得られ、更に相互関連した多くの情報を短時間で得ることができる電気泳動装置を提供するものである。

【0035】

【課題を解決するための手段】上述したような課題を解決するための本発明は次の通りである

（請求項1）複数の試料をスポット状またはラインアレイ状に配置したバイオチップに光を照射して、受光器により前記複数の試料に応じた画像情報を読取るバイオチップ読取装置であって、前記試料に応じた画像における試料像間の空き領域に、対象となる試料の複数の分光情報を配置する手段を備えたことを特徴とするバイオチップ読取装置。

（請求項2）前記手段は、前記試料と受光器の間に、回折格子、または光学フィルタと光学的シフト手段の組み合せ、またはフーリエ分光手段を配置した構成であることを特徴とする請求項1記載のバイオチップ読取装置。

（請求項3）前記手段は、前記試料がスポットの場合、前記受光器上に分光情報を2次元的に展開するように構成されてなることを特徴とする請求項1記載のバイオチップ読取装置。

（請求項4）前記手段は、走査型または非走査型の共焦点顕微鏡、あるいは2光子励起型顕微鏡を用いたことを特徴とする請求項1記載のバイオチップ読取装置。

（請求項5）前記分光情報の信号に対し、既知のスペクトラムを利用して回帰法によりノイズと分離する手段を有したことを特徴とする請求項1記載のバイオチップ読取装置。

（請求項6）分光対象領域を制限するための開口部が、各試料の位置と一致するかまたは各試料の一部と一致するようにしたことを特徴とする請求項1記載のバイオチップ読取装置。

（請求項7）複数の試料をスポット状またはラインアレイ状に配置したバイオチップに光を照射して、受光器により前記複数の試料に応じた画像情報を読取るバイオチップ読取装置であって、1画像上の前記試料または前記試料の一部の像と光学的に共役の位置にある開口部を持つ非走査型共焦点顕微鏡を読取手段としたことを特徴とするバイオチップ読取装置。

（請求項8）請求項7にあって、前記開口部の光源側に集光手段を持つ非走査型共焦点顕微鏡を読取手段としたことを特徴とするバイオチップ読取装置。

(請求項9) 複数の試料をスポット状またはラインアレイ状に配置したバイオチップに光を照射して、受光器により前記複数の試料に応じた画像情報を読取るバイオチップ読取装置であって、1画像上の前記試料または前記試料の一部の像と光学的に共役の位置を焦点位置とする集光手段を持つ非走査型共焦点顕微鏡を読取手段としたことを特徴とするバイオチップ読取装置。

(請求項10) 励起光を出力する光源と、前記励起光を反射若しくは透過させるダイクロイックミラーと、このダイクロイックミラーの反射光若しくは透過光をバイオチップに集光し前記バイオチップで生じた蛍光を前記ダイクロイックミラーに入射させる対物レンズと、前記蛍光を検出する光検出素子と、前記ダイクロイックミラーで透過若しくは反射した前記蛍光を前記光検出素子に集光するレンズとを備えたバイオチップ読み出し装置において、

前記バイオチップを前記励起光及び前記蛍光に対して透明基板で構成し、前記励起光を前記バイオチップの試料が配置された側とは反対側から照射することを特徴とするバイオチップ読み取り装置。

(請求項11) 前記対物レンズが、
液浸型であることを特徴とする請求項10記載のバイオチップ読み取り装置。

(請求項12) 前記対物レンズが、
水浸型若しくは油浸型であることを特徴とする請求項10記載のバイオチップ読み取り装置。

(請求項13) 前記対物レンズが、
SILであることを特徴とする請求項10記載のバイオチップ読み取り装置。

(請求項14) 光学系を共焦点光学系で構成したことを特徴とする請求項10記載のバイオチップ読み取り装置。

(請求項15) 前記バイオチップの試料が配置された側とは反対側の表面に反射防止膜を形成したことを特徴とする請求項10記載のバイオチップ読み取り装置。

(請求項16) 前記透明基板の表面に透明電極を形成したことを特徴とする請求項10記載のバイオチップ読み取り装置。

(請求項17) 前記透明電極が、
インジウム・スズ酸化膜であることを特徴とする請求項16記載のバイオチップ読み取り装置。

(請求項18) 前記試料が、
DNAであることを特徴とする請求項10記載のバイオチップ読み取り装置。

(請求項19) 前記試料が、
RNAであることを特徴とする請求項10記載のバイオチップ読み取り装置。

(請求項20) 前記試料が、
蛋白であることを特徴とする請求項10記載のバイオチップ読み取り装置。

(請求項21) 前記試料が、
糖鎖であることを特徴とする請求項10記載のバイオチップ読み取り装置。

(請求項22) 請求項1-9にあって、前記バイオチップは、前記励起光及び前記蛍光に対して透明基板で構成し、前記励起光を前記バイオチップの試料が配置された側とは反対側から照射することを特徴とするバイオチップ読み取り装置。

(請求項23) 蛍光色素で標識した試料を泳動部で電気泳動し、発光する蛍光パターンを読み取るように構成した電気泳動装置であって、

多種の蛋白またはDNA等の標的物質に対してそれぞれ異なる蛍光色素を結合させた複数の試料を前記泳動部の同一レーンに流して電気泳動を行う電気泳動装置部と、前記泳動部の試料を励起光で走査し、励起光の照射により発光した前記試料の多色の蛍光パターンを透過特性の異なる複数のフィルタを介して同時に検出するように構成してなる共焦点スキャナまたは蛍光画像測定装置を具備し、

複数種の泳動パターンを同時に検出できるようにしたことを特徴とする電気泳動装置。

(請求項24) 蛍光色素で標識した試料を泳動部で電気泳動し、発光する蛍光パターンを読み取るように構成した電気泳動装置であって、

多種の蛋白またはDNA等の標的物質を前記泳動部に流し、試料の厚さ方向に電圧、pH、密度、濃度などの物理的勾配を設けて電気泳動を行う電気泳動装置部と、前記泳動部の試料を励起光で走査し、励起光の照射により発光した前記試料の蛍光パターンを検出するように構成してなる走査型または非走査型の共焦点型顕微鏡あるいは2光子励起型顕微鏡を具備し、試料の3次元位置と濃度を検出できるようにしたことを特徴とする3次元型の電気泳動装置。

(請求項25) 請求項24に記載の電気泳動装置において、前記電気泳動装置部は平面方向2軸と厚み方向にそれぞれ異なる物理的勾配を設け、3軸を同時に試料分離するように構成したことを特徴とする3次元型の多色電気泳動装置。

(請求項26) 請求項24に記載の電気泳動装置において、前記電気泳動装置部は試料の厚さ方向に試料とマーカを設けたことを特徴とする3次元型の電気泳動装置。

(請求項27) 請求項24に記載の電気泳動装置において、前記非走査型の共焦点顕微鏡は1画像上の前記試料または前記試料の一部の像と光学的に共役の位置にある開口部を持つ非走査型共焦点顕微鏡であることを特徴とする3次元型の電気泳動装置。

(請求項28) 請求項27に記載の電気泳動装置において、前記開口部の光源側に集光手段を持つ非走査型共焦点顕微鏡であることを特徴とする3次元型の電気泳動装置。

(請求項29) 請求項24に記載の電気泳動装置において、1画像上の前記試料または前記試料の一部の像と光学的に共役の位置を焦点位置とする集光手段を持つ非走査型共焦点顕微鏡であることを特徴とする3次元型の電気泳動装置。

(請求項30) 請求項23または24に記載の共焦点顕微鏡は、共焦点用開口部の光源側に集光手段を持つことを特徴とする電気泳動装置。

(請求項31) 請求項24に記載の厚さ方向の濃度分布は、ゲルの片面のみに高濃度溶液を接触させるかまたは遠心分離または多層の積層により厚み方向に密度差をつけることにより実現したことを特徴とする電気泳動装置。

(請求項32) 請求項24記載の前記泳動部の試料を励起光で走査し、励起光の照射により発光した前記試料の蛍光パターンを検出するように構成してなる走査型または非走査型の共焦点型顕微鏡あるいは2光子励起型顕微鏡は、請求項1-3記載または請求項5-9記載のバイオチップ読み取り装置であることを特徴とする電気泳動装置。

【0036】

【発明の実施の形態】以下図面を用いて本発明を詳しく説明する。図1は本発明の読み取り装置の一実施例を示す構成図である。

【0037】図において、101はレーザ光を発生する光源、102は光源からの光を平行光にするレンズ、103はダイクロイックミラー、106は対物レンズ、Sは試料、Gは回折格子、108はレンズ、109は受光器である。

【0038】光源101から発生した光(励起光)はレンズ102により平行光となり、ダイクロイックミラー103で反射し、対物レンズ106を介して集光し試料S面を照射する。この照射光により試料は蛍光(励起光とは波長が異なる)を発し、その蛍光は再び対物レンズ106に逆戻りしダイクロイックミラー103に入射する。

【0039】ダイクロイックミラー103を透過した試料からの蛍光は回折格子Gで回折する。その回折角は波長に対応する。回折格子Gで回折した光はレンズ108を介して受光器109上に集光する。受光器109は例えばカメラ等が使用される。

【0040】バイオチップに、例えば図2に示すように4個の試料S1, S2, S3, S4のスポットが配置されている場合、受光器109には図3のように各試料ごとに空間的にずれた位置に波長入1~入nの分光画像(スペクトラム)が得られる。この分光画像は分光情報であるが、白黒カメラで十分その分光情報を測定することができる。この場合、図からも明らかのように各スポットの隙間が巧みに利用されている。

【0041】上記実施例ではスポットがアレイ状に点在

するバイオチップを対象としているが、本発明はこれに限らずライン状に配置された電気泳動パターンの蛍光パターンも対象にすることができる。その場合は、図4に示すような像が得られる。すなわち、各レーンの泳動パターン(縦軸方向)について空間的に横軸方向にずれた位置に入1~入nの分光画像が生じる。

【0042】図5は本発明の他の実施例を示す構成図である。図5はその回折方向を互いに直角に2枚の回折格子を配置した例である。このような構成によれば、図6に示すように2次元のスペクトラムが得られる。例えば、横軸方向(X軸方向)を100nm刻み、縦軸方向(Y軸方向)を10nm刻みとすれば、ダイナミックレンジが広く、かつ高精度の計測が可能となる。

【0043】図7は回折格子の代わりにダイクロイックミラーを使用した場合の実施例である。これは光学フィルタと光学的シフト手段の組み合わせである。図示のように、透過波長の異なるダイクロイックミラー31, 32, 33(光学フィルタ)を光軸上に積み重ねる。この場合、ダイクロイックミラーを反射する光が、丁度回折格子で回折するのと同様な角度で反射するように、各ダイクロイックミラーの角度を設定しておく(光学的シフト手段に相当する)。

【0044】図18は回折格子やダイクロイックミラーに代えて、サバール方式やマイケルソン型の非可動型のフーリエ分光手段81を用いた例である。この場合、受光器109に得られる画像は、スペクトラムそのものではなく、干渉縞像である。したがって、この干渉縞像を計算手段(図示せず)によりフーリエ変換処理することによりスペクトラムが得られる。

【0045】なお、測定には通常の蛍光顕微鏡やカメラだけでなく、共焦点や2光子方式の顕微鏡を用いると、更に高分解能となる。また、共焦点のスライス効果により個々の試料の厚みがばらついている場合でも常に一定の体積の試料を測定出来るために、定量性も向上する。

【0046】なお、この場合、共焦点顕微鏡は非走査型でもよい。

【0047】また、図9に示すように本来の蛍光とわずかに波長が異なる自己蛍光等は、使用される試薬の特性が既知であるため、容易に除去することができる。必要なら信号スペクトルを回帰法により分離してもよい。このようにすれば、高精度、高感度化を容易に実現することができる。

【0048】また、分光では、スリット等の遮光手段で測定領域を制限する必要がある。この遮光手段が試料より広すぎると受光器に無駄を生じる。また、狭すぎると試料に無駄を生じる。そのため、例えば図10(A), (B)に示すように、開口部Aを光学的に試料S1のある領域と一致させるか、または試料の一部と一致させることにより、受光器及び試料の面積を最も有効に使うことができる。

【0049】これは、試料のふち部の乱れによるエラーを除去するためにも有効である。なお、開口部の形状は丸型だけでなく矩形などでもよい。

【0050】また、図10(A), (B)に示すような開口部あるいは上記のような矩形型の開口部を非走査型共焦点顕微鏡のピンホールまたはスリットとして利用すると、安価かつ小型でありながら共焦点の高分解能とスライスによる定量性が得られる。

【0051】この場合、検出手段は図1に示すような分光方式に限らず、一般的のフィルタ方式でもよい。

【0052】また、開口部の光源側にマイクロレンズアレイMAを付加すると、さらに光量を増加させることができる。このマイクロレンズアレイMAを用いる場合は、ビームは各レンズの焦点位置に集光されるため、開口部の部品はなくてもよい。

【0053】以上説明したように本発明によれば次のような効果がある。

1) フィルタや受光器を切替えることなく多波長の蛍光を同時に測定でき、コンパクトな構造の読取装置を実現することができる。

2) 受光器上に表示されるスペクトラムの撮影は白黒カメラでよく、安価で済む。

3) 受光器上に表示されるスペクトラムは、容易に2次元スペクトラムとすることもでき、高精度化が容易である。

4) 勵起光の開口部またはマイクロレンズアレイによる集光スポット位置を試料と一致させることにより、面積をもっとも有効に用いることができる。

【0054】次に図11は本発明に係るバイオチップ読み出し装置の一実施例を示す構成ブロック図である。図11において1～3及び5～7は図7と同一符号を付してあり、8はガラスやプラスチック等の励起光や発生する蛍光に対して透明な基板を用いたDNAチップである。

【0055】また、図11中“CL11”、“CL12”及び“CL13”は試料である同一種類のDNAの断片が複数個配置されている前述のセルであり、図11中“DS11”及び“DS12”はDNAチップ8の図11中“CL12”に示すセルに付着したゴミである。

【0056】光源1の出力光は励起光としてダイクロイックミラー2で反射され、対物レンズ3を介してDNAチップ8のセルに集光される。この時、励起光はDNAチップ8のセルが配置された側とは反対側から照射される。

【0057】例えば、励起光はDNAチップ8の透明な基板を透過して図11中“CL12”に示すセルに対して照射される。

【0058】そして、励起光によりセルで生じた蛍光は対物レンズ3を介して平行光になりダイクロイックミラー2を透過し、ダイクロイックミラー2を透過した蛍光

はフィルタ5を透過してレンズ6により光検出素子7に集光される。この時、励起光によりセルで生じた蛍光はDNAチップ8を透過してセルが配置された側とは反対側に出力される。

【0059】また、DNAチップ8は図示しない駆動手段により走査される。例えば、DNAチップ8上の他のセルである図11中“CL11”及び“CL13”に示すセルに対して励起光が照射するように図11中“MV11”に示す方向に走査される。

【0060】このとき、未知のDNAの断片をハイブリダイゼーションさせる液体は図16中“CL12”等に示すセルが配置された側に流されるため、図11中“DS11”や“DS12”に示すゴミはDNAチップ8の基板の内セルが配置された側に付着することになる。

【0061】一方、DNAチップ8の基板の内セルが配置された側と反対側には図11中“DS11”等に示すようなゴミは付着しない。

【0062】この結果、励起光をDNAチップ8のセルが配置された側とは反対側から照射することにより、例えば、DNAチップ8の基板とセルの境界面近傍に励起光を照射することにより、当該ゴミに起因するノイズ成分となる蛍光を減少させることができる。

【0063】また、バイオチップ読み出し装置にシンプルな光学系で良く、DNAチップ8を遮蔽構造にす必要性はなくなるのでコストダウンを図ることが可能になる。

【0064】なお、図11等の説明に際してはバイオチップとしてDNAチップを例示しているが、勿論DNAチップに限定されるものではなく、RNA、蛋白、糖鎖等を透明な基板上にアレイ状に配置したものであっても構わない。

【0065】この場合、RNAはDNAと同じくハイブリダイゼーションにより、また蛋白及び糖鎖等は抗原抗体反応により既知の試料と蛍光標識が付加された未知の試料が結合することになる。

【0066】また、図11に示す対物レンズ3は非液浸型であったが、水浸や油浸等の液浸型であっても構わない。図12は液浸形を用いた場合の図11中“CL11”に示すセルの部分を拡大表示した説明図であり、図12において3, 8及び“CL12”は図11と同一符号を付してある。

【0067】図12中“LQ11”は対物レンズ3とDNAチップ8との間に浸された水や油等である。この場合、水や油等の屈折率によりNA(開口数)が向上して更にS/Nが向上する。但し、この場合にはDNAチップ8若しくは対物レンズ3を走査するのではなく励起光自身をビームスキャナする走査方法が適している。

【0068】また、図13は液浸と同等の効果があるSIL(Solid Immersion Lens)を用いた場合の図11中“CL12”に示すセルの部分を拡大表示した説明図

である。図13において8及び”CL12”は図11と同一符号を付してあり、9はSILである。この場合も、SILによりNA（開口数）が向上して更にS/Nが向上する。

【0069】また、DNAチップを構成する基板に導電性が必要な場合には透明基板の上にITO（インジウム・スズ酸化膜）等の透明電極を設けても構わない。DNAはマイナスに帯電しているため、この電極にプラスの電圧を印加することにより、ハイブリダイゼーションを加速することができる。

【0070】また、DNAチップ8の基板の内セルが配置された側と反対側の表面に反射防止膜を設けても構わない。図14は反射防止膜の有無を対比する説明図である。図14において8及び”CL12”は図11と同一符号を付してあり、200は反射防止膜である。

【0071】図14（A）は図11と同一構成であり、図14（B）はDNAチップ8の基板の内セルが配置された側と反対側に反射防止膜200が形成される。図14（A）の場合、図14中”IL01”に示す入射光に対する図14中”RL01”に示す反射光の割合が”約4%”であるのに対して、図14（B）の場合、図14中”IL11”に示す入射光に対する図14中”RL11”に示す反射光の割合が”約0.5%”程度にすることができるため、DNAチップ8のセルに照射される励起光の光量が増加してS/Nを向上させることができる。

【0072】また、DNAチップ8の基板の内セルが配置された側はドライの状態でも良く、また、ハイブリダイズの液体に浸されたままの状態であっても構わない。

【0073】また、励起光の光源としてはレーザ光源を例示したがレーザ光源であっても、LED、キセノンランプやハロゲンランプ、その他の白色光源等の非レーザ光源であっても構わない。

【0074】また、バイオチップ読み出し装置の光学系に共焦点光学系を用いれば、ゴミで発生した蛍光をより除去できるため、非共焦点光学系の場合よりもS/Nが更に向上去る。

【0075】以上説明したことから明らかなように、本発明によれば次のような効果がある。

【0076】励起光をバイオチップの試料が配置された側とは反対側から照射することにより、S/Nが向上しコストダウンが可能になる。

【0077】また、対物レンズに液浸若しくはSILを用いることによりNA（開口数）が向上して更にS/Nが向上する。

【0078】また、光学系を共焦点光学系で構成したことにより、非共焦点光学系の場合よりもS/Nが更に向上去る。

【0079】また、バイオチップの試料が配置された側とは反対側の表面に反射防止膜を形成したことにより、

試料に照射される励起光の光量が増加してS/Nを向上させることができる。

【0080】また、透明基板の表面に透明電極を形成したことにより、DNAはマイナスに帯電しているため、この電極にプラスの電圧を印加することにより、ハイブリダイゼーションを加速することができる。

【0081】また、試料がDNA若しくはRNAであることにより、ハイブリダイゼーションにより相補的な配列を有する既知の試料と蛍光標識が付加された未知の試料が結合して未知の試料の配列を特定することができる。

【0082】また、試料が蛋白若しくは糖鎖であることにより、抗原抗体反応により既知の試料と未知の試料が結合して未知の試料の配列を特定することができる。

【0083】ここで、図1から図10に示した本発明のいくつかの実施例にあって、上述したような試料、即ち、DNA、RNA、蛋白、糖鎖を使用するようにしてもよい。

【0084】また、図1から図14に示した本発明のいくつかの実施例にあって、光受光部は図1、図5、図7、図8に示した手段によてもよい。

【0085】更にまた、図15は本発明に係る電気泳動装置の一実施例を示す要部構成図である。図において、100は共焦点顕微鏡部、200は電気泳動装置部である。

【0086】共焦点顕微鏡部（共焦点光スキャナとも呼ぶ）100は、泳動部201の担体を光走査し、担体から発光した蛍光の泳動パターンを読み取ることができるものであり、以下のような構成になっている。

【0087】光源101からの励起光（例えば、波長入1の青色のレーザ光）はレンズ102により平行光となり、ダイクロイックミラー103で反射した後、レンズ104を介してスリットアレイ105のスリット上に集光され、繰り返してスリットを通過した光は対物レンズ106により絞られ泳動部201の担体上に入射する。泳動部の蛍光物質はこの光により励起され蛍光を発する。

【0088】この蛍光は、再び対物レンズ106、スリットアレイ105、レンズ104と逆戻りし、ダイクロイックミラー103を透過して次のダイクロイックミラー107に入射する。

【0089】なお、ダイクロイックミラー103は波長入1（例えば、青色）の光を反射し、波長入1より長い波長の光を透過する。また、ダイクロイックミラー107は波長入2（例えば、緑色）の光を反射し、波長入3（例えば、赤色）の光を透過する。波長入1、入2、入3は図16のような関係にある。

【0090】ダイクロイックミラー107を反射した波長入2の光はレンズ108を介して受光器109に集光し、ダイクロイックミラー107を透過した波長入3の光はレンズ110を介して受光器111に集光する。

【0091】スリットアレイ105を移動させて光源からの光が泳動部201の表面を光走査するように制御すれば、各受光器109、111には泳動部201で発生した蛍光泳動パターンが結像する。

【0092】この場合、受光器109上には泳動パターン中で緑色に発光したパターンのみ像し、受光器111には泳動パターン中で赤色に発光したパターンのみが結像する。受光器109、111は結像画像を電気信号に変換して出力する。

【0093】電気泳動装置部200には、泳動部201と、泳動部201で電気泳動を行うための電圧を供給する電源202を備えている。

【0094】このように共焦点スキャナを用いて泳動部201で発生した多色の蛍光泳動パターンを高精度で容易に測定することができる。

【0095】ところで、電気泳動では分子量の絶対値は得られない。そのため、通常は図17に示すように参照用のマーカ分子を隣りのレーンに流すが、この方式では、場所をとり、また全レーンにわたり電圧を均一に印加し難いなどが原因で、測定誤差が生じるという問題がある。

【0096】本発明では、図18に示すように同一レーンに試料と共に参照用のマーカ分子（以下単にマーカという）も混入して流す。ただし、各マーカと試料には異なる蛍光波長を持つ色素を結合しておく。このような物質を電気泳動させて、共焦点スキャナで光走査することにより同時に複数種の蛍光泳動パターンを検出することができる。

【0097】図19は図15に関する他の実施例である。2次元電気泳動は一般によく知られているが、これに対して図19は厚み方向（Z軸方向）に更に1次元加えた3次元電気泳動の例である。

【0098】この場合、例えば、X軸方向（縦方向）、Y軸方向（横方向）、Z軸方向（厚み方向）に対し次のような電圧勾配やpH勾配のかけ方がある。

1) X軸方向に高電圧、Y軸方向にpH勾配、Z軸方向に低電圧をそれぞれ与える。

2) X軸方向に電圧、Y軸方向にpH勾配を与え、Z軸方向はゲル濃度を変えた多層ゲルとする。

3) X軸方向に電圧、Y軸方向にpH勾配を与え、Z軸方向には電圧勾配をかけアフィニティー電気泳動を行う。

【0099】この場合、泳動部201の光走査面が光軸方向（Z軸方向）に上下できるように、例えば共焦点スキャナ100の対物レンズ106を上下移動可能に構成しておく。そしてZ軸方向の光走査面を制御しながら、XY軸方向の蛍光泳動パターンを多色検出することにより、容易に3次元の情報を得ることができる。

【0100】なお、以上の説明は、本発明の説明および例示を目的として特定の好適な実施例を示したに過ぎな

い。したがって本発明は、上記実施例に限定されることなく、その本質から逸脱しない範囲で更に多くの変更、変形をも含むものである。

【0101】例えば、図19の実施例において、例えば図20に示すようにXZのみをレーンとして使えば、通常の2次元電気泳動より泳動部の大きさがコンパクトとなる。

【0102】また、厚み方向（Z軸方向）の濃度分布は、片面のみ高濃度溶液を接触させたり、あるいは遠心分離により密度差を厚み方向につけることによって実現することができる。あるいはまた濃度の異なるゲルを多層に積層する方式で実現することもできる。

【0103】また、図21に示すように厚み方向に試料とマーカを分離して入れると、他の条件は図5と同じでコンパクトな構造で測定ができる。この場合、共焦点方式で厚み方向を分離して測定できるため、蛍光色は同一でもよい。

【0104】更にまた、図22に示すように、電気泳動を非走査型共焦点顕微鏡で測定するときは、共焦点の開口部61が試料の位置62と一致あるいはその一部を測定するように設置すれば、試料のふちの影響のないHS/Nの測定が実現できる。

【0105】なお、光源としては単一光子型または2光子型のいずれの光源を用いても差し支えず、同様の効果が得られる。

【0106】以上説明したように本発明によれば次のような効果がある。

1) コンパクトで高精度の多色電気泳動を容易に実現することができる。

2) 3次元の電気泳動が実現でき、装置がコンパクトであり、しかも相互関連を持った多くの情報を短時間で得ることができる。

【0107】更にまた、上述したような、多種の蛋白またはDNA等の標的物質を泳動部に流し、試料の厚さ方向に電圧、pH、密度、濃度などの物理的勾配を設けて電気泳動を行う電気泳動装置部と、泳動部の試料を励起光で走査し、励起光の照射により発光した前記試料の蛍光パターンを検出するように構成してなる走査型または非走査型の共焦点型顕微鏡あるいは2光子励起型顕微鏡を具備して試料の3次元位置と濃度を検出できるようにしたことを特徴とする3次元型電気泳動装置にあって、このうち走査型または非走査型の共焦点型顕微鏡あるいは2光子励起型顕微鏡は、図1から図10に示したような本発明の実施例を用いても良い。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明に係るバイオチップ読取装置の一実施例を示す構成図である。

【図2】バイオチップ上の試料の配列を説明するための図である。

【図3】受光器上に表示される分光情報を説明するため

の説明図である。

【図4】ラインアレイ状に配置された試料を測定した場合の分光情報を説明するための説明図である。

【図5】本発明の他の実施例を示す構成図である。

【図6】分光情報が2次元的に展開された場合の分光画像についての説明図である。

【図7】本発明の更に他の実施例を示す構成図である。

【図8】本発明の更に他の実施例を示す構成図である。

【図9】自己蛍光等の分布状態を示す説明図である。

【図10】試料と開口部の関係に係る説明図である。

【図11】本発明に係るバイオチップ読み出し装置の一実施例を示す構成ブロック図である。

【図12】液浸形を用いた場合の部分を拡大表示した説明図である。

【図13】SILを用いた場合のセルの部分を拡大表示した説明図である。

【図14】反射防止膜の有無を対比する説明図である。

【図15】本発明に係る多色電気泳動装置の一実施例を示す構成図である。

【図16】励起光および蛍光の各波長分布を示す説明図である。

【図17】試料とマーカの配置についての説明図である。

【図18】試料、マーカを同一レーンに注入する場合の説明図である。

【図19】3次元泳動を行う場合の泳動部の説明図である。

【図20】1つの軸方向を切り離す場合の説明図である。

【図21】試料の厚み方向にマーカを並べた場合の説明図である。

【図22】試料の位置と開口部の関係を示す説明図である。

【図23】バイオチップにおけるハイブリダイゼーションの一例を示す説明図である。

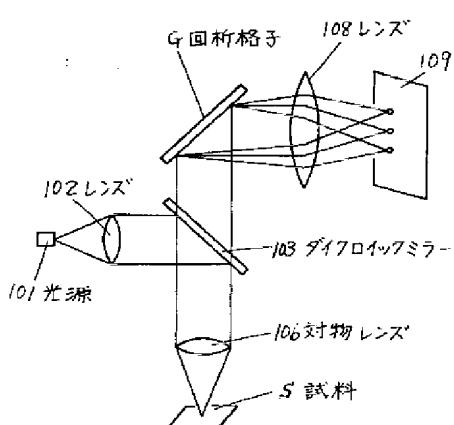
【図24】従来のバイオチップ読み出し装置の一例を示す構成ブロック図である。

【図25】セルの部分を拡大表示した説明図である。

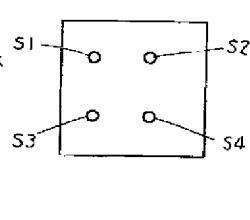
【図26】従来の電気泳動装置の一例を示す構成図である。

【図27】泳動パターンの説明図である。

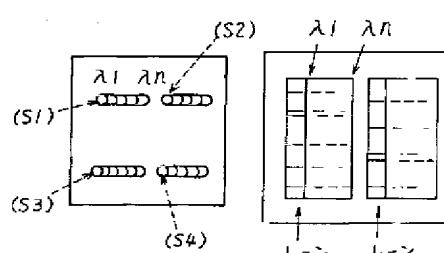
【図1】



【図2】

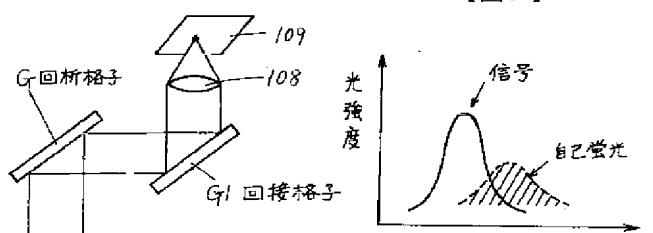


【図3】



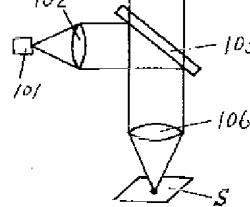
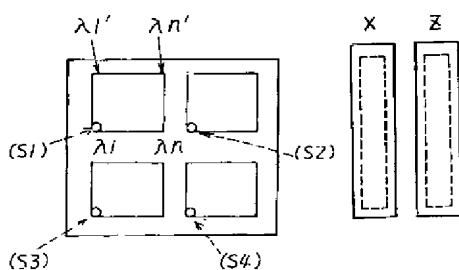
【図4】

【図5】

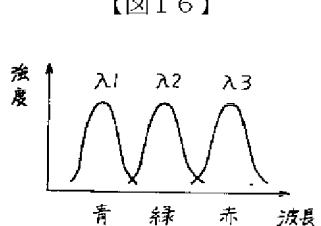


【図6】

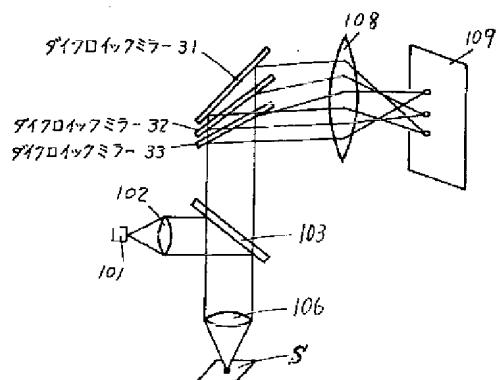
【図20】



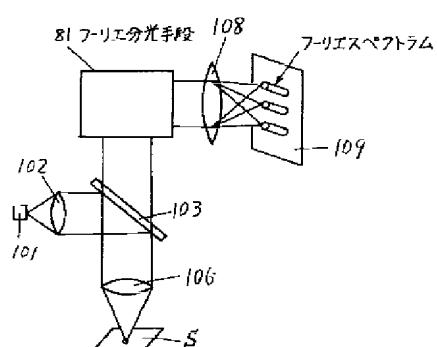
【図9】



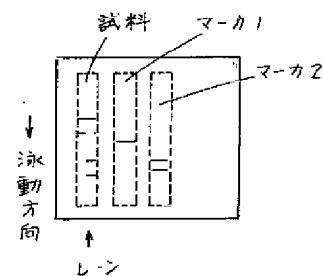
【図7】



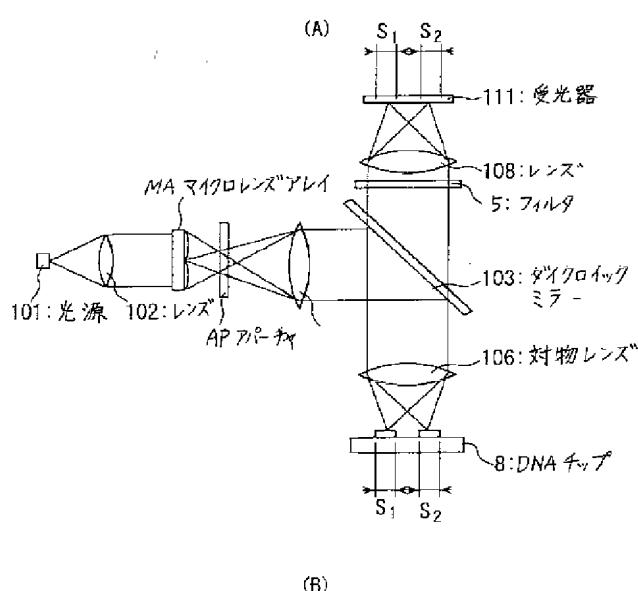
【図8】



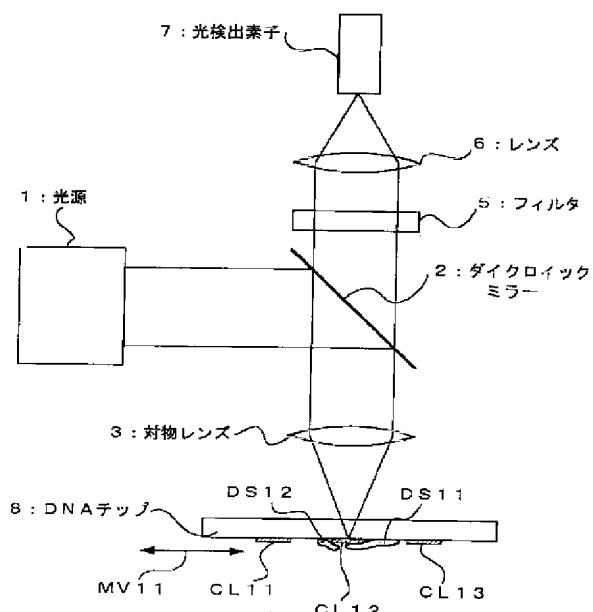
【図17】



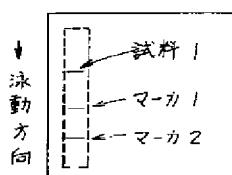
【図10】



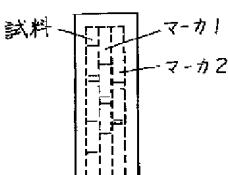
【図11】



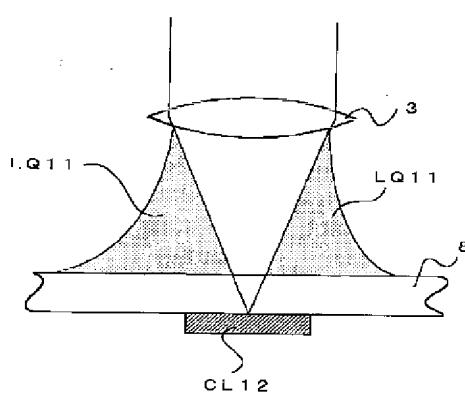
【図18】



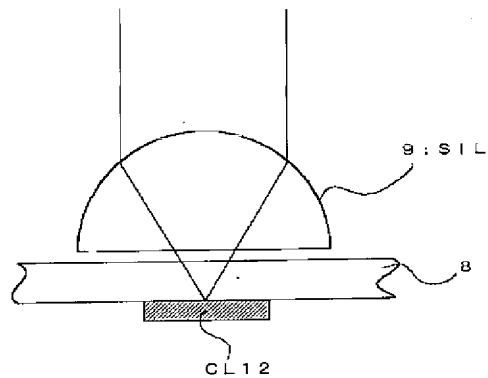
【図21】



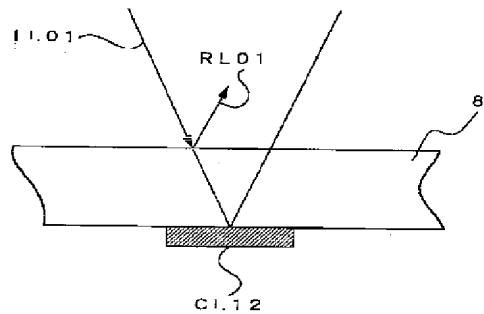
【図12】



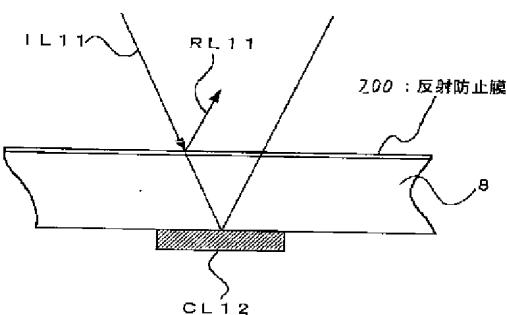
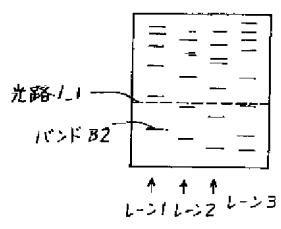
【図13】



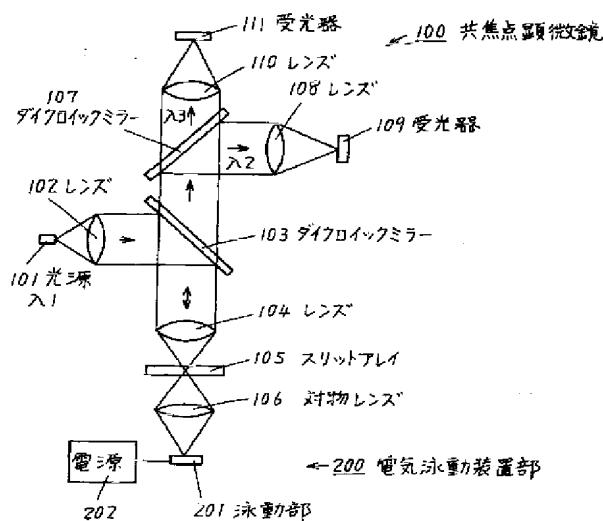
【図14】



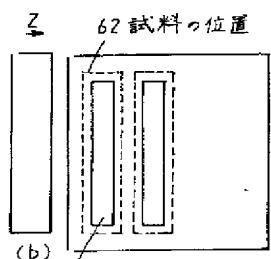
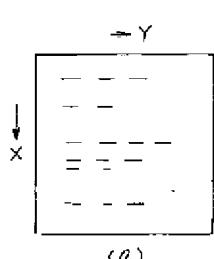
【図27】



【図15】



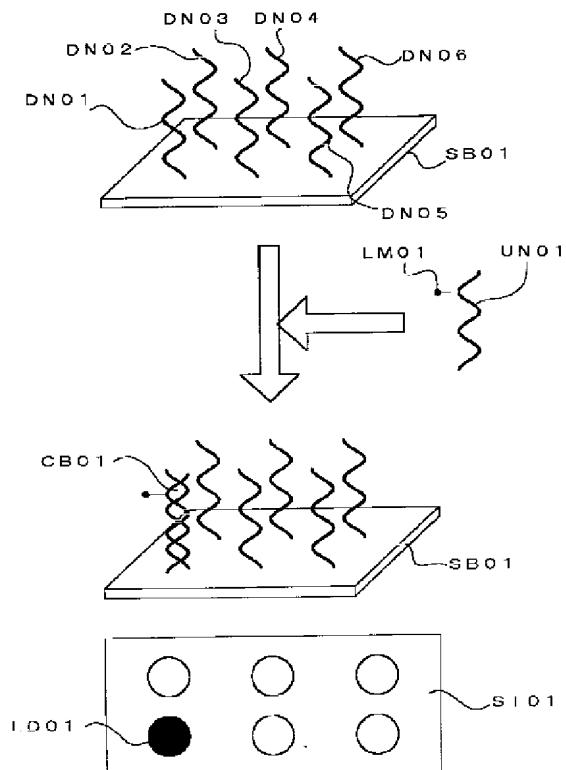
【図19】



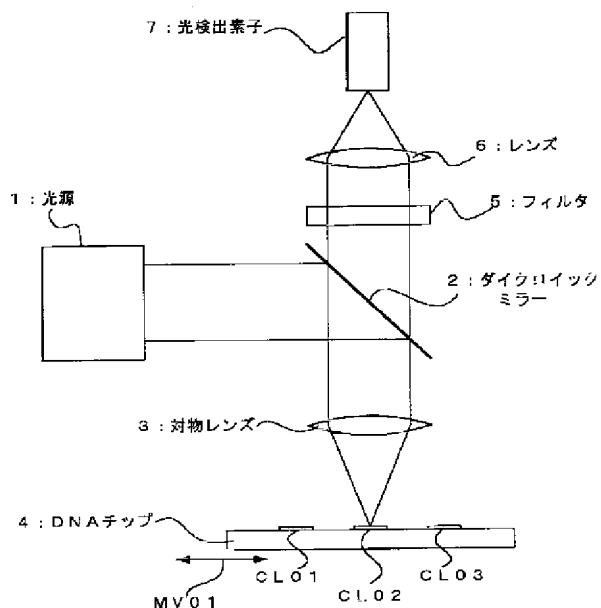
【図22】

61 非走査型共焦点顕微鏡の開口部

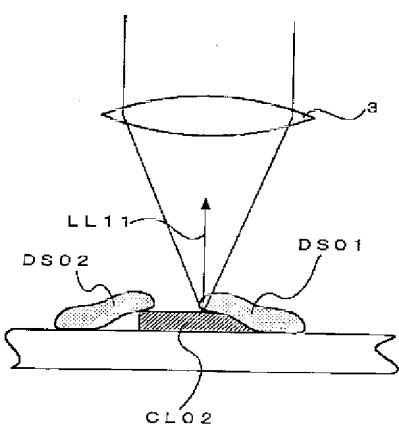
【図23】



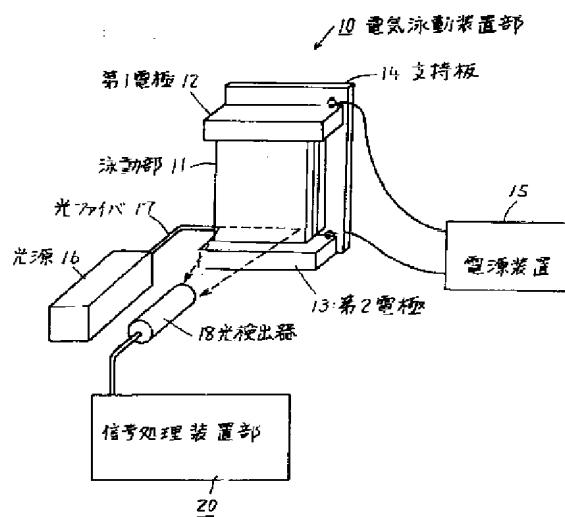
【図24】



【図25】



【図26】



フロントページの続き

(51) Int.C1. ⁷	識別記号	F I	(参考)
G 0 1 N 27/447		G 0 1 N 33/483	C 4 B 0 6 3
31/22	1 2 1		F
33/483		33/53	M
		33/566	
33/53		C 1 2 N 15/00	F
33/566		G 0 1 N 27/26	3 1 5 Z
			3 2 5 B
			3 2 5 D

F ターム(参考) 2G042 AA01 BD12 BD20 DA08 FA11
FB05 HA07
2G043 AA01 BA16 CA03 DA02 EA01
EA19 FA02 GA02 GB19 HA09
HA15 JA03 JA04 KA09 LA03
MA01 MA04 NA01 NA02
2G045 AA34 AA35 BB10 DA12 DA13
DA14 DA36 FA05 FA11 FA12
FA16 FA17 FB05 FB07 FB12
GC15 JA07
4B024 AA19 CA01 HA11
4B029 AA07 AA23 BB15 BB20 CC02
CC03 CC08 FA12 FA15
4B063 QA01 QQ41 QQ79 QR56 QR66
QR84 QS32 QS39 QX02